

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

- ①⑫ Date de dépôt ..... 4 décembre 1972, à 15 h 15 mn.
- ①⑬ Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 26 du 28-6-1974.
- ①⑭ Classification internationale (Int. Cl.) C 09 j 3/00//A 61 b 19/00.
- ①⑮ Déposant : VSESOJUZY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKY I ISPYTATELNY INSTITUT  
MEDITSINSKOI TEKHNIKI, résidant en U.R.S.S.
- ①⑯ Titulaire : *Idem* ①⑮
- ①⑰ Mandataire : Cabinet Z. Weinstein.
- ①⑱ Colle médicale.
- ①⑲ Invention de : A.B. Davydov, A.Y. Akimova, V.V. Korshak, N.N. Trofimov, V.S. Etlis,  
A.A. Vishnevsky et V.R. Belkin.
- ①⑳ ②① ②② Priorité conventionnelle :

La présente invention concerne une composition nouvelle de colle médicale.

La colle proposée est utilisée pour la réunion de divers tissus mous de l'organisme pendant les opérations chirurgicales. En fonction  
5 de la grandeur de la plaie à traiter on peut utiliser la colle soit indépendamment, soit en combinaison avec une suture ou une auto-greffe

La colle de l'invention peut aussi être utilisée dans les domaines suivants : dans la chirurgie des organes de la respiration - pour l'affermissement supplémentaire du moignon de la bronche  
10 après une suture manuelle ou mécanique, pour la fermeture de la plaie du parenchyme pulmonaire (à l'état pur ou en combinaison avec un lambeau de plèvre), pour la fermeture plus hermétique et l'affermissement de l'anastomose de l'arbre trachéo-bronchique, pour la fermeture de l'insuffisance du moignon de la bronche et de la  
15 fistule bronchique ; dans la chirurgie cardio-vasculaire pour la fermeture hermétique des sutures du coeur et des vaisseaux pendant les opérations avec utilisation de la circulation artificielle du sang, de même que pour l'arrêt de l'hémorragie parenchymatique liée à l'emploi de l'héparine dans la chirurgie des voies biliaires et du foie  
20 pour la fermeture des surfaces des plaies du foie, pour la fermeture hermétique des sutures des canaux biliaires ; dans l'urologie opératoire pour le collage de la plaie après la résection du pôle du rein, pour le collage des sections néphrotiques du bassinet, pour le collage des sections de l'urètre, pour la fermeture hermétique  
25 des sutures pendant la fermeture des plaies de la vessie urinaire ; dans la chirurgie des organes de digestion - pour la fermeture plus hermétique et l'affermissement des anastomoses intra-intestinales, oesophagiennes -gastriques, oesophagiennes - intestinales, etc.; dans l'ophtalmochirurgie - lors de la fermeture  
30 des plaies de la cornée et lors de l'opération de transplantation par couche de la cornée ; dans la neuro-chirurgie - lors de la fermeture des plaies de la dure-mère.

On connaît déjà bien une colle médicale de composition suivante (pourcentages en poids): éthyl -~~a~~- cyanacrylate 92 à 80 ;  
35 polyvinylacétate (à poids moléculaire de 15000 à 20000 ) 8 à 20.

Pour préparer cette colle connue il faut dissoudre préalable-

ment le polyvinylacétate dans le chlorure d'éthyle et introduire la solution obtenue dans l'éthylcyanoacrylate. On élimine le chlorure d'éthyle par pompage de la composition au-dessus du pentoxyde de phosphore.

5 Les inconvénients d'une telle colle sont les suivants :  
fragilité de la pellicule collante, due à l'emploi, en qualité de base, de l'éthyl - $\alpha$ -cyanoacrylate, et impossibilité d'appliquer la colle sur la surface de la plaie par pulvérisation, à cause de la polymérisation rapide de ladite colle à l'état finement dispersé.

10 En outre, l'absence de coloration rend difficile le contrôle de l'uniformité d'application de la colle et son identification sur les tissus à réunir. En ophtalmologie et en neuro-chirurgie, la stabilité du collage des tissus à réunir au moyen de ladite colle  
15 est, dans beaucoup de cas insuffisante. Cela réduit le domaine de son utilisation.

Le but de la présente invention est d'éliminer les inconvénients mentionnés ci-dessus.

A cet effet, les auteurs de la présente invention proposent  
20 une composition de colle assurant la stabilité et l'élasticité de la pellicule collante, favorisant la cicatrisation des plaies et permettant de contrôler la zone d'application de la colle et de créer une pellicule collante d'épaisseur uniforme.

Ces problèmes sont résolus du fait qu'une colle médicale  
25 du type à base de  $\alpha$ -cyanoacrylate et d'un plastifiant, comprend, selon l'invention, les composants suivants ( % en poids ):

	ethoxyéthyl - $\alpha$ -cyanoacrylate .....	96,95-84,9
	éthers polyvinylbutyliques, à	
	viscosité caractéristique de 10 à	
30	15 (g/cm <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup> .....	3-15
	<u>colorant gras vert à l'antraquinone.....</u>	<u>0,02-0,10</u>

De préférence, la composition de la colle proposée à la composition suivante:

	éthoxyéthyl - $\alpha$ -cyanoacrylate.....	94,18
35	éthers polyvinylbutyliques	
	à viscosité caractéristique de 10(g/cm <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup> .....	5,80
	colorant gras vert à l'antraquinone.....	0,02

La fabrication de la colle décrite s'effectue de la manière suivante.

Les composants de départ, c'est-à-dire l'éthoxyéthyl -  $\alpha$  - cyanacrylate, les éthers polyvinylbutyliques à viscosité caractéristique de 10 à 15  $(\text{g}/\text{cm}^3)^{-1}$  et le colorant gras vert à l'anthraquinone sont mélangés dans une atmosphère de gaz inerte sec (azote, argon, etc). Si les éthers polyvinylbutyliques contiennent des impuretés volatiles, on les élimine par chauffage jusqu'à 50-60°C sous une pression résiduelle de 1mm.de Hg. Après le mélange des composants initiaux, le récipient dans lequel s'effectue la fabrication de la composition est fermé hermétiquement et maintenu 3 heures dans un appareil vibreur mécanique. La colle fabriquée est conditionnée en doses de 1ml dans des ampoules en polyéthylène d'une capacité de 1,5 à 2 ml, qu'on ferme hermétiquement ou qu'on soude. La colle est stockée à une température de 0 à 4°C. Le délai d'utilisation est de 6 mois.

Lors de l'utilisation on applique la colle sur la surface de la plaie directement à partir de l'ampoule (on perce préalablement l'ampoule à l'aide d'une aiguille stérile) ou à l'aide de diverses baguettes, spatules et pinceaux en matières polymères synthétiques. On peut aussi appliquer la colle à l'aide d'instruments spéciaux et de pulvérisateurs.

Avant l'application de la colle il faut sécher au maximum les surfaces à réunir à l'aide d'un tampon de gaze, puis avec un tampon imbibé d'alcool et d'éther.

La colle médicale proposée a été essayée dans les cliniques sur 150 malades, pour la fermeture de la couche de la vésicule biliaire, pour l'affermissement du moignon du canal cystique (15 malades). Dans ce cas, la colle a été appliquée directement à partir de l'ampoule. On n'a pas observé de complications.

Pour les blessures pénétrantes du globe oculaire et pour la fixation du transplant lors de la transplantation par couche de la cornée (15 malades), on a appliqué la colle à l'aide d'un capillaire en polyéthylène. Dans aucun cas on n'a observé d'exfoliation. La guérison des plaies s'est effectuée sans complications.

La colle a été essayée lors des opérations du poulmon en relation avec la tuberculose, pour fermer hermétiquement les

déchirures du parenchyme pulmonaire, pour une fermeture plus hermétique des sutures mécaniques, du plastique musculaire du moignon de la bronche principale (18 malades).

5 Pour l'application de la colle on a utilisé soit des instruments spéciaux, soit un pulvérisateur. Dans tous les cas on a obtenu une fermeture absolument hermétique de la jonction. Lors de l'utilisation de la colle pour la fermeture des défauts du parenchyme rénal, pour la fermeture plus hermétique des moignons des bronches principale et lobaire, pour la liquidation de fistules  
10 bronchiques (15 malades), on a appliqué la colle par pulvérisation. On n'a pas observé de complications dans la période post-opératoire.

On a en outre essayé la colle dans les cas suivants : kératoplastie superficielle affermissante (10 malades); fixation de  
15 kératotransplants lors de la transplantation partielle, par couches, de la cornée de sujets atteints de kératite récidivante herpétique et de ptérygion (6 malades); après traitement chirurgical pour le rétablissement de la chambre antérieure, la reposition et l'excision de l'iris, l'élimination des masses cataractées (4 malades). On a appliqué la colle à l'aide de baguettes et de spatules en matière  
20 synthétique polymère. On n'a pas constaté d'effets secondaires ni de contre-indications. Dans tous les cas d'utilisation de la colle, la cicatrisation a eu lieu sans complications.

La nouvelle colle médicale proposée, par ses propriétés physico-mécaniques, physico-chimiques et médico-biologiques, présente une série d'avantages par rapport à la composition de la  
25 colle connue. La pellicule collante se formant lors du collage des tissus d'un organisme vivant est douée d'une stabilité et d'une élasticité plus grandes.

L'introduction des éthers polyvinylbutyliques dans la composition de colle exerce une influence favorable sur le processus de  
30 cicatrisation. La coloration verte foncée de la colle permet de contrôler facilement la zone d'application de la colle, tandis qu'une application locale et dosée permet de créer une pellicule collante uniforme en épaisseur.

35 Contrairement à la colle connue, la colle proposée peut être appliquée sur les surfaces à coller par pulvérisation. En outre, la colle polymérisée peut facilement être éliminée des appareils,

outils et gants chirurgicaux à l'aide de dissolvants facilement disponibles (alcool et acétone). tandis que la colle traditionnelle polymérisée ne se dissout entièrement que dans le nitrométhane et le diméthylsulfoxyde.

5 Pour une meilleure compréhension de la présente invention plusieurs exemples non limitatifs de composition de la colle médicale conforme à l'invention sont décrits ci-après.

Exemple 1.

10 Colle médicale de composition suivante (% en poids).  
éthoxyéthyl - $\alpha$ -cyanacrylate 94,18  
éther polyvinylbutylique à  
viscosité caractéristique de  $10 \text{ (g/cm}^3\text{)}^{-1}$  5,80  
colorant gras vert à l'anthraquinone 0,02  
15 Avant d'introduire l'éther polyvinylbutylique et le colorant dans la composition collante, on les sèche jusqu'à l'obtention d'un poids constant à la température de  $60^\circ\text{C}$  et sous une pression résiduelle de 1 mm. de Hg. La préparation de la composition collante s'effectue dans une atmosphère d'argon sec. L'éther polyvinylbutylique et le colorant dans les proportions indiquées sont introduits  
20 dans un récipient en verre, où on verse aussi l'éthoxyéthyl - $\alpha$ -cyanacrylate. On ferme le récipient hermétiquement à l'aide d'un bouchon en polyéthylène qu'on recouvre de paraffine, et on le place sur un appareil de vibration mécanique. Après 4 heures se  
25 forme une masse homogène de couleur bleu-vert foncé. Le conditionnement de la colle à raison de 1 ml dans des ampoules en polyéthylène fermées hermétiquement s'effectue dans une atmosphère d'argon sec.

Les ampoules contenant la colle sont placées dans des éprouvettes en verre à silicagel indicateur, qu'on ferme hermétiquement  
30 à l'aide de bouchons en polyéthylène.

Exemple 2.

Colle médicale de composition suivante (% en poids):  
éthoxyéthyl - $\alpha$ -cyanacrylate 96,95  
35 éther polyvinylbutylique à viscosité  
caractéristique de  $10 \text{ (g/cm}^3\text{)}^{-1}$  3  
colorant gras vert à l'anthraquinone 0,05

Pour préparer la colle médicale, on introduit( en atmosphère d'azote sec) 387,8 g d'éthoxyéthyl- $\alpha$ -cyanacrylate dans un ballon muni d'un agitateur mécanique. Tout en mélangeant sans cesse, on verse goutte à goutte dans le ballon contenant l'éthoxyéthyl - $\alpha$ -cyanacrylate, 12g d'éther polyvinylbutylique à viscosité caractéristique de  $10 \text{ (g/cm}^3\text{)}^{-1}$  et on ajoute 0,20g de colorant gras vert à l'antraquinone , séché jusqu'à l'obtention d'un poids constant. Après la formation d'une masse homogène on cesse de mélanger. Le conditionnement de la colle s'effectue d'une manière analogue à l'exemple 1.

Exemple 3.

colle médicale de composition suivante (%en poids):

	éthoxyéthyl - $\alpha$ -cyanacrylate	84,9
15	éther polyvinylbutylique à viscosité caractéristique de $15 \text{ (g/cm}^3\text{)}^{-1}$	15
	colorant gras vert à l'antraquinone	0,1

On prépare la colle d'une manière analogue à l'exemple 2. Pendant le conditionnement de la colle on mélange périodiquement la composition collante pour éviter l'exfoliation de celle-ci. Avant d'utiliser la colle il faut agiter l'ampoule la contenant.

Bien entendu, l'invention n'est nullement limitée aux modes de réalisation décrits et représentés qui n'ont été donnés qu'à titre d'exemple. En particulier, elle comprend tous les moyens constituant des équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leurs combinaisons, si celles-ci sont exécutées suivant son esprit et mises en oeuvre dans le cadre des revendications qui suivent.

# R E V E N D I C A T I O N S -----

1.- Colle médicale à base de - $\alpha$ -cyanacrylate et d'un plastifiant, caractérisée en ce qu'elle comprend les composants suivants (pourcentages pondéraux):

5 éthoxyéthyl - $\alpha$ -cyanacrylate.....96,95-84,9  
 éthers polyvinylbutyliques à viscosité  
 caractéristiques de 10 à 15 (g/cm<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> .....3 - 15  
 colorant gras vert à l'anthraquinone.....0,02 - 0,10

10 2.- Colle médicale suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend les composants suivants, en pourcentage pondéraux:

éthoxyéthyl- $\alpha$ -cyanacrylate.....94,18  
 éthers polyvinylbutyliques  
 à viscosité caractéristiques de 10 (g/cm<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> .....5,80  
 colorant gras vert à l'anthraquinone.....0,02

15



# Erratum

B.1. Brevet n° 72 43 024

Demande de brevet n°

N° de publication : 2 208 959

Classification internationale : C 09 J 3/00 ; A 61 B 19/00 ;

## ERRATUM

Nom du 1er inventeur erroné,

au lieu de : A.B. DAVIDOV

il faut lire : A.B. DAVYDOV